

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

社本 一夫

殿

あて名

〒 100-0004

東京都千代田区大手町2丁目2番1号
新大手町ビル206区
ユアサハラ法律特許事務所

PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

（法施行規則第57条）
〔PCT規則71.1〕

発送日
（日.月.年）

09.09.03

出願人又は代理人
の書類記号

YCT-801

重要な通知

国際出願番号

PCT/JPO3/04987

国際出願日

（日.月.年） 18.04.03

優先日

（日.月.年） 18.04.02

出願人（氏名又は名称）

中外製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-801	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO3/04987	国際出願日 (日.月.年) 18.04.03	優先日 (日.月.年) 18.04.02	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D307/79, A61K31/343, A61P3/10, 9/00, 9/10, 9/12			
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社			

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎II ☐ 優先権III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成IV ☐ 発明の単一性の欠如V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 18.04.03	国際予備審査報告を作成した日 28.08.03		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世	4 P	3230
電話番号 03-3581-1101		内線 3451	

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 8-14

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 8-14 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。
請求の範囲 8-14 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 8-14 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	7, 21	有
請求の範囲	1-6, 15-20	無

進歩性(IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-7, 15-21	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-7, 15-21	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1) 特開平6-206842 A (中外製薬株式会社) 1994.07.26

文献2) 特開平9-323927 A (シグマタウ・イントロ・ウストリエ・ファルマチュウニケ・リウニテ・ソシエタ・ベル・アチオニ) 1997.12.16

[1]請求の範囲1-6, 15-20の発明は国際調査報告で引用された文献1により新規性を有さない。

文献1には、動脈硬化症に有効な化合物として、一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体が記載されており、該化合物の血管内皮の血管張力改善機能についての記載はないが、本願発明医薬を医薬として使用する際の適用対象となる疾患には、動脈硬化等の疾患が該当するから、その医薬用途は、文献1記載のものと区別することができない。

なお、本願明細書記載の試験例1は、ラットの腸管膜動脈の断片を被験化合物で灌流した後、酸化LDLを加えることにより、被験化合物の血管張力調節機能に対する影響を検討したものである。したがって、その結果が示すところは、出願人も本願明細書第11頁第1-2行で認めるように、本願発明医薬が、酸化LDLによりもたらされる血管内皮の血管張力調節機能の障害を抑制したことであって、酸化LDLによりもたらされた血管内皮の血管張力調節機能障害を回復させたこととはいえない。一方、文献1の試験例3には、ウサギLDLにおける蛍光性変性を本願発明医薬が抑制した旨記載されているから、結局本願明細書で明らかにされている薬理効果と文献1の発明は、共にLDLが酸化LDLとなって血管内皮に悪影響を及ぼすという過程のどこかでこれを阻止するという点において差がないものといえる。また、出願人は、本願明細書第10頁第21行-第23行で、 α トコフェロールが酸化LDL実験と同程度の弛緩度しか示さないで血管内皮の内皮張力調節機能を改善しない旨主張している。しかしながら、図1によれば、本願発明化合物と比較し、その作用は小さいものの α トコフェロールによっても弛緩度の改善は認められ、また、 α トコフェロールの濃度を増加させた実験による結果を示す図2によれば、その効果はさらに増加しているから、 α トコフェロールが血管内皮の内皮張力調節機能の改善作用を示さないという上記主張は、試験例の結果と整合しているとはいえない。

[2]請求の範囲7, 21の発明は国際調査報告で引用された文献1及び2により進歩性を有さない。

文献2によると、間欠性跛行は慢性閉塞性動脈硬化症によりもたらされる症状とされているから、上記文献1記載の、慢性閉塞性動脈硬化症を含むと認められる動脈硬化症に有効なベンゾフラン誘導体を間欠性跛行に適用することに、当業者が格別の創意を要したとはいえない。また、それにより奏される本願発明医薬の効果も、引用文献1及び2の記載から当業者の予想を超える顕著なものがあるとはいえない。



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YCT-801	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/04987	International filing date (day/month/year) 18 April 2003 (18.04.03)	Priority date (day/month/year) 18 April 2002 (18.04.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 307/79, A61K 31/343, A61P 3/10, 9/00, 9/10, 9/12		
Applicant CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 April 2003 (18.04.03)	Date of completion of this report 28 August 2003 (28.08.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP03/04987

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP03/04987

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 8-14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 8-14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

(see supplemental sheet)

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 8-14.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JL 93/04987

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

The inventions set forth in claims 8-14 relate to methods for the treatment of the human body by therapy.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	7, 21	YES
	Claims	1-6, 15-20	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-7, 15-21	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7, 15-21	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP 6-206842 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 July 1994

Document 2: JP 9-323927 A (SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.), 16 December 1997

[1] The inventions set forth in claims 1-6 and 15-20 lack novelty in the light of document 1 cited in the international search report.

Document 1 discloses the benzofuran derivatives that are represented by general formula (I) as compounds that are effective in relation to arteriosclerosis. Although document 1 does not indicate that said compounds exhibit a function whereby they improve the vascular tension of the blood vessel endothelium, the medicinal drug that is set forth in the present application is administered to patients suffering from disorders such as arteriosclerosis; therefore, the medicinal applications thereof cannot be differentiated from those of the inventions that are disclosed in document 1.

Furthermore, experimental example 1 in the description of the present application indicates that the affect of a compound upon the vascular tension regulating function was evaluated by irrigating a fragment of the

mesenteric artery of a rat with the compound, and thereafter adding oxidized LDLs thereto. The results thereof suggest that the medicinal drugs set forth in the present application suppress the inhibition of the vascular tension regulating function of the blood vessel endothelium by oxidized LDLs, as is acknowledged by the applicant in the description (page 11, lines 1-2) of the present application; however, the medicinal drugs cannot be said to reverse the inhibition of the vascular tension regulating function of the blood vessel endothelium by oxidized LDLs. Meanwhile, document 1 (experimental example 3) indicates that the medicinal drugs set forth in the present application inhibited the fluorescent modification of LDLs from rabbits; therefore, it can be said that ultimately, the pharmacological effect indicated in the description of the present invention and the invention disclosed in document 1 are the same in that at some point during the process, they inhibit adverse effects upon the blood vessel endothelium when LDLs become oxidized LDLs. Furthermore, in the description (page 10, lines 21-23) of the present application, the applicant asserts that experiments using α -tocopherol merely exhibited the same level of relaxation as the experiments using oxidized LDLs; therefore, α -tocopherol does not improve the endothelial tension regulating function of the blood vessel endothelium. However, fig. 1 is considered to demonstrate that α -tocopherol improves the level of relaxation in comparison to the compounds that are set forth in the present application, albeit only slightly, and fig. 2, which presents the results of an experiment wherein the concentration of α -tocopherol was increased, shows that these effects increased further; therefore, the assertion that α -tocopherol does not exhibit an action whereby it improves the endothelial tension regulating function of the blood vessel endothelium cannot be said to

match the results of the experimental examples.

[2] The inventions set forth in claims 7 and 21 do not involve an inventive step in the light of documents 1 and 2 cited in the international search report.

Document 2 indicates that intermittent claudicationis is caused by chronic arteriosclerotic obliteration; therefore, it cannot be said to require any special creativity for a person skilled in the art to apply the benzofuran derivatives disclosed in document 1, which are effective in relation to arteriosclerotic diseases, which are considered to include chronic arteriosclerotic obliteration, in relation to intermittent claudicationis. In addition, the effects of the medicinal drugs set forth in the present application that result therefrom cannot be said to exceed the expectations of a person skilled in the art.